



TITLE:

Exocrine tissue-driven TFF2 prevents
apoptotic cell death of endocrine lineage
during pancreas organogenesis(Abstract_要
旨)

AUTHOR(S):

Hirata, Koji

CITATION:

Hirata, Koji. Exocrine tissue-driven TFF2 prevents apoptotic cell death of endocrine lineage during pancreas organogenesis. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-07-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13267>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	平田 耕司
論文題目	Exocrine tissue-driven TFF2 prevents apoptotic cell death of endocrine lineage during pancreas organogenesis (膵臓形成において外分泌組織由来 TFF2 は内分泌細胞系譜のアポトーシスを抑制する)		
(論文内容の要旨)			
<p>成体膵臓は外分泌組織と内分泌組織（膵島）の2種類の機能的組織を含む臓器である。胎生期臓器形成において、外分泌・内分泌組織は、枝分かれ構造を呈する膵管組織の別々の領域にほぼ同時に形成され、終生同一臓器内に共存するが、組織構築形成や機能的成熟における両者の相互的制御機構の存在は長らく明らかでなかった。そんな中、Elastase-Cre を用いた胎生期外分泌組織特異的 Pdx1 ノックアウトマウス（Elastase-Cre; Pdx1cK0 マウス）が外分泌組織の著しい低形成だけでなく、内分泌細胞系譜の形成にも様々な異常を来とし、結果的に糖尿病フェノタイプを示したことから、正常な内分泌組織形成は未知の外分泌由来因子の制御を受けることが示唆された。</p> <p>本論文では、胎生期内分泌組織形成を制御する外分泌組織由来因子の同定を目的とした。まず、Elastase-Cre; Pdx1cK0 マウス及びワイルドタイプマウス出生当日の膵組織を用いたマイクロアレイ解析から候補因子を抽出し、その中でTrefoil Factor 2（TFF2）に注目した。免疫組織染色と in situ hybridization 並びに qPCR 解析から、TFF2 は正常発生において胎生 16.5 日から膵外分泌組織に発現し始め、それ以降成体期まで発現量が徐々に増加するが、Elastase-Cre; Pdx1cK0 マウスでは TFF2 発現が極めて少ないことを見出した。また、既知の TFF2 受容体である CXCR4 はインスリン陽性細胞特異的に発現していることがわかった。胎生 16.5 日での Elastase-Cre; Pdx1cK0 マウス組織解析を加えたところ、Nkx6.1 陽性内分泌前駆細胞およびインスリン陽性細胞が著明なアポトーシスを起こしていた。そこで胎生 16.5 日の膵組織培養系を用いて TFF2 の機能評価を加えたところ、Elastase-Cre; Pdx1cK0 マウスのインスリン陽性細胞数は TFF2 添加により増加し、この効果は抗アポトーシス作用によることがわかった。CXCR4 拮抗薬との共添加により、上記インスリン陽性細胞数の増加ならびに抗アポトーシス作用がキャンセルされたこと、またワイルドタイプマウス膵組織培養に CXCR4 拮抗薬を添加するとインスリン陽性細胞のアポトーシスが促進されたことから、正常の膵臓発生において CXCR4 を介したインスリン陽性細胞の維持機構が存在すると考えられた。さらに、TFF2 はElastase-Cre; Pdx1cK0 マウスの Nkx6.1 陽性内分泌前駆細胞のアポトーシスも抑制したが、この効果は CXCR4 拮抗によってキャンセルされず、TFF2 に対する未知の受容体の存在が示唆された。以上の知見は、TFF2 が内分泌細胞系譜形成の多段階において、それぞれ異なる受容体を介して内分泌細胞の生存を維持する新規の外分泌組織因子であることを示している。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>胎生期膵外分泌組織特異的 Pdx1 ノックアウトマウスは、外分泌組織の低形成に加えて、生後糖尿病フェノタイプを示す。申請者は、胎生期内分泌組織形成を制御する外分泌組織由来因子の同定を目指した。まず、上記変異マウスを用いたマイクロアレイ解析から抽出された Trefoil Factor 2（TFF2）が、正常発生では膵外分泌組織に発現し、TFF2 受容体：CXCR4 がインスリン陽性細胞特異的に発現していることを見出した。変異マウスの TFF2 発現量は極端に少なく、Nkx6.1 陽性内分泌前駆細胞およびインスリン陽性細胞が著明なアポトーシスを起こしていた。</p> <p>膵組織培養系を用いた機能評価の結果、TFF2 は変異マウスのインスリン陽性細胞のアポトーシスを抑制し、この効果は CXCR4 拮抗薬の共添加によりキャンセルされた。また、正常マウス膵組織培養に CXCR4 拮抗薬だけを添加するとインスリン陽性細胞のアポトーシスが促進された。さらに、TFF2 は変異マウスの Nkx6.1 陽性内分泌前駆細胞のアポトーシスも抑制したが、この効果は CXCR4 拮抗薬によってキャンセルされず、未知の TFF2 受容体の存在が示唆された。</p> <p>以上の研究は TFF2 が内分泌細胞系譜形成の多段階において、それぞれ異なる受容体を介して細胞の生存を維持する新規の外分泌組織因子であることを示しており、膵臓発生学に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和元年5月22日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			